

世界华人消化杂志®

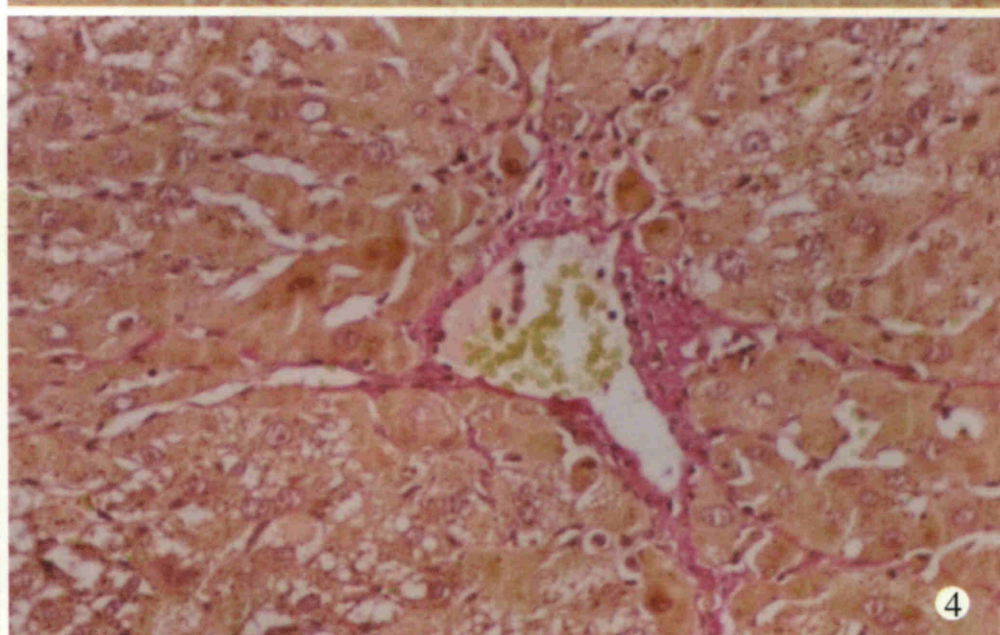
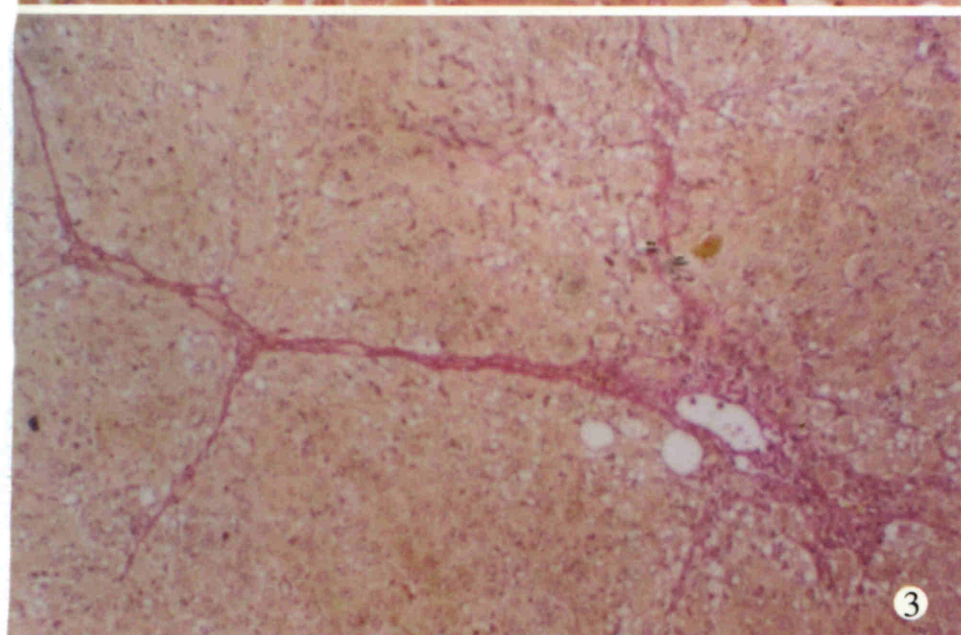
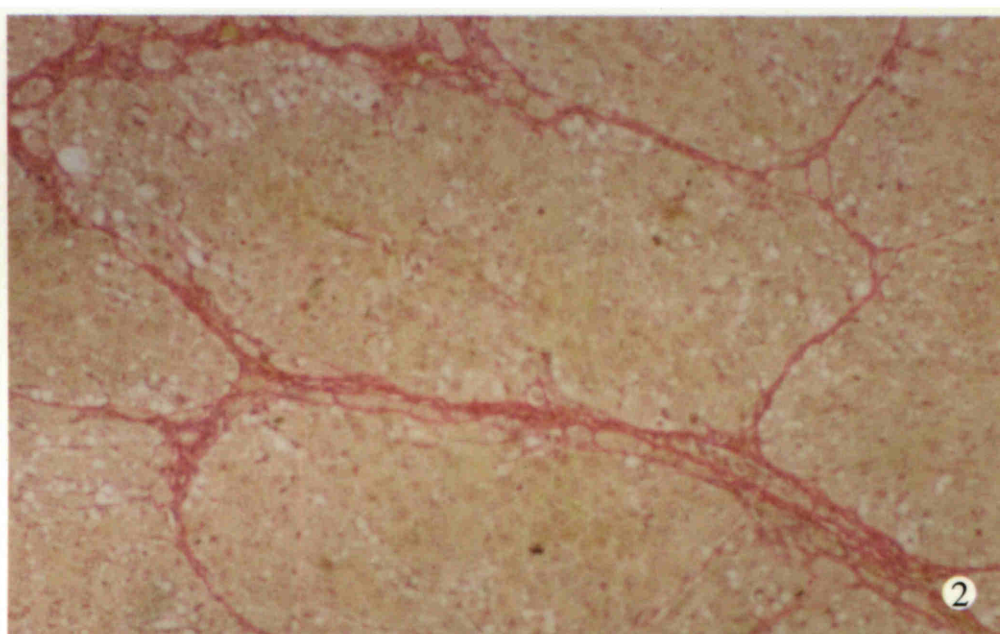
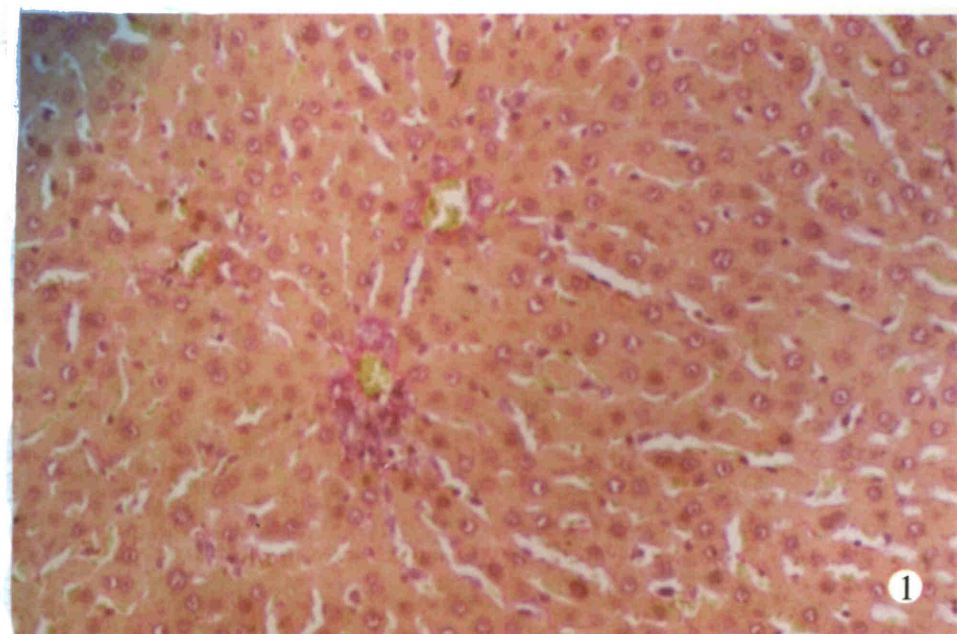
WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年7月15日 第11卷 第7期

(Volume 11 Number 7)



7/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 7 月 15 日 第 11 卷

第 7 期 (总第 111 期)

述 评

- 881 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征 聂青和, 罗新栋, 惠武利
888 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制 成军
897 老年消化系疾病的中西医结合治疗 张万岱

肝 癌

- 900 经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤 凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强
904 大鼠肝癌形成过程中癌基因表达变化的意义 薛玲, 廖冰, 赵国强, 胡瑞德, 车丽洪, 董郡
908 参白胶囊诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 吴苏冬, 刘长利, 王慧川, 鲍德虎
912 肝细胞癌肝动脉化疗栓塞后 PCNA 和 nm23-H1/NDPK 的研究 冯勇, 赵玲, 张爱华, 刘康达, 刘来村, 王彦辉, 尹进强, 杨秉辉
916 TDI-FP 法分析肝细胞癌组织中 HBV 核心启动子双突变 吕贯廷, 卢冰, 白玉杰, 张剑, 阎小君

病毒性肝炎

- 920 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
925 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
930 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
935 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
939 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
943 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
947 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
951 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
955 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林
959 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 上调新生多肽相关复合物 α 多肽基因的表达 杨倩, 刘妍, 成军, 李克, 王建军, 洪源, 张树林
963 乙型肝炎肝纤维化及癌变时脾脏超声影像, HBV e 系统及 APF 水平 柯伟民, 林国莉, 叶一农, 赖菁, 李建国
966 乙型肝炎病毒核壳蛋白变异株在 HepG₂ 细胞的 HLA-I 表达 陈伟红, 何海棠, 张明霞, 刘志华, 周永兴

基础 研究

- 970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明
975 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉
979 选择性环氧合酶-2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响 谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大
982 早期肠道营养减轻烧伤后肠黏膜损伤的机制研究 彭毅志, 袁志强, 肖光夏
986 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力
990 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭
994 肠三叶因子在胃黏膜应激性损伤中的修复作用 李兆申, 聂时南, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭
997 p⁵³ 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用 李庆明, 余谦, 闵存云

焦 点 论 坛

- 1001 乙型和丙型肝炎病毒蛋白反式激活作用机制及其意义的研究进展 成军
1002 乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I 结构及调节研究 李强, 成军, 程明亮, 钟彦伟
1004 乙肝病毒表面抗原基因启动子 II 的结构及调节研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮
1006 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军
1008 乙型肝炎病毒增强子的结构和调控研究 王建军, 成军, 刘妍, 张忠东, 杨倩, 杨艳杰
1011 丙型肝炎病毒核心蛋白反式激活作用的研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 钟彦伟, 张忠东, 李强

焦点论坛	1014 丙型肝炎病毒复制子的研究 纪冬, 成军, 王建军 1018 丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白的反式激活作用研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰 1020 丙型肝炎病毒 5' - 非翻译区的结构与功能研究 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林 1023 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响 成军 1027 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林
课堂讨论	1031 北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要 吕有勇, 许小青
文献综述	1035 骨髓源性肝干细胞的研究进展 杨明智, 彭志海 1037 ERK 信号传导通路与肝星状细胞周期调控 蒋明德, 马洪德, 解方为 1040 趋化因子与肝病的研究进展 胡迎宾, 田德安, 刘南植 1043 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎 高志强, 陆付耳 1046 KAI1 基因在胰腺癌中抗转移作用的研究 任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义 1050 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势 谢正勇, 卿三华 1054 微阵列技术及其在消化系疾病研究中的应用进展 李新华, 张万岱, 肖冰, 张振书 1059 NO 和 VIP 与胃肠电 - 机械活动的关系 章敏, 曲瑞瑶 1064 TK 基因治疗胃肠道肿瘤的研究进展 刘占奎, 张超 1068 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用 陶惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎
消 息	907 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 915 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 946 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册 950 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 954 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次 985 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单 993 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1030 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊 1053 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1058 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版 1063 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 附 1 Journal Citation Reports 2002-China 附 2 Journal Citation Reports 2002-GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 附 3 2003 年 Index Medicus 收录中国期刊 附 4 2003 年 ISI 收录中国科技期刊
封面故事	970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2003-07-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀	张金哲
黄象谦	张学庸
黄志强	赵东海
黎介寿	周殿元
刘耕陶	社长总编辑 马连生
裘法祖	中文编辑 潘伯荣
汤钊猷	王瑾晖
王宝恩	英文编辑 张建中
危北海	排 版 李少华
吴孟超	校 对 李天华
吴咸中	

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录
美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用

陶 惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎

陶惠, 朱道银, 重庆医科大学病原微生物教研室 重庆市 400042
邹全明, 毛旭虎, 中国人民解放军第三军医大学临床微生物和免疫学教研室 重庆市 400038
项目负责人: 陶惠, 400042, 重庆市渝中区, 重庆医科大学病原微生物教研室.
taohui6@yahoo.com.cn
电话: 023-65426343
收稿日期: 2002-10-07 接受日期: 2002-10-21

摘要

Hp 胃部感染使中性粒细胞、巨噬细胞在胃黏膜聚集、激活并导致大量自由基释放。Hp 由于拥有自身 katA、SOD 等抗氧化酶系, 能有效解除自由基的毒性作用。但 Hp 感染所致的大量自由基生成在胃黏膜损害及胃癌发生中起重要作用, 自由基一方面导致胃黏膜细胞损伤、坏死形成溃疡, 另一方面使胃黏膜细胞增生/凋亡失衡、DNA 损害, 从而诱发胃癌。虽然抗氧化剂治疗 Hp 相关胃病目前多数集中在动物模型研究, 但却开辟了 Hp 相关胃病治疗的新思路, 将成为重要辅助治疗手段。

陶惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎. 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用. 世界华人消化杂志 2003;11(7):1068-1072
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1068.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(Hp)感染是慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌发生的重要原因。但 Hp 的确切致病机制目前尚不完全清楚。近年来的研究表明, 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中起重要作用。本文就该方面的研究进展做一简要综述。

1 自由基的主要来源

Hp 进入胃内后, 首先通过其黏附素如 N-乙酰神经氨酸乳糖结合原纤维血凝素(HpaA)、胞外酶 S 样黏附素、Lewis B 血型抗原结合黏附素等黏附于胃上皮细胞^[1-4]。随后, Hp 释放细胞空泡毒素(VacA)、细胞毒相关蛋白以及中性粒细胞激活蛋白(HP-NAP)等白细胞趋化因子, 导致白细胞在胃黏膜浸润并激活^[4-8]。另一方面, Hp 黏附于胃上皮细胞后, 刺激其分泌白介素 8(IL-8)^[9,10]。他也是一种强有力的白细胞趋化因子, 可促进胃黏膜白细胞浸润和激活。大量的病理检验结果表明, Hp 感染后胃黏膜内白细胞数量明显增多, 包括中性粒细胞、单核细胞与淋巴细胞。淋巴细胞激活可分泌抗体, 参与局部黏膜体液免疫反应。中性粒细胞与巨噬细胞是机体细胞免疫的主要执行者, 被 Hp 感染后释放的 Hp-NAP 等趋化因子激活, 通过 MAPK、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol

3-kinase, PI3-K)等一系列信号通路, 促进 NADPH 氧化酶的聚集、装配, 同时激活黄嘌呤氧化酶, 最终导致大量氧自由基产生^[11,12]。大量研究结果表明, Hp 感染患者胃黏膜丙二醛(MDA)与脂质过氧化物(LPO)明显升高, 并与中性粒细胞及巨噬细胞浸润数量呈显著正相关。说明 Hp 感染后自由基主要来源是胃黏膜内中性粒细胞及巨噬细胞的呼吸爆发。其次, Hp 自身也可产生自由基, 并可直接导致共培养的胃癌细胞损害, 但有关机制尚不清楚^[13,14]。

最近研究还发现, 伴有 Hp 感染的消化性溃疡活动期患者, 血浆、胃液及胃黏膜组织的 NO 水平明显高于愈合后患者, 随着 Hp 根除, NO 水平明显降低, 表明 NO 可能在 Hp 相关胃病发病中起一定作用。进一步研究表明, 幽门螺杆菌感染时胃黏膜一氧化氮合酶(NOS)活性升高是导致 NO 合成增多的主要原因^[15,16]。其实质是胃黏膜浸润的中性粒细胞与巨噬细胞 NOS 激活。NO 是一种极不稳定分子, 可与氧自由基反应产生氮过氧化物阴离子(ONOO⁻), 它具有比 NO 和氧自由基更强的细胞毒性^[17]。所以 NO 也是一定意义上的自由基。

2 自由基与胃黏膜损伤

Hp 感染主要通过局部作用致病。定植于胃黏膜的幽门螺杆菌释放趋化因子, 导致大量中性粒细胞和巨噬细胞浸润。他们作为机体重要的免疫细胞, 其主要作用是通过呼吸爆发和脱颗粒杀灭病原体。这本是机体正常的免疫反应。但激活失控的中性粒细胞和巨噬细胞会大量释放氧自由基和多种蛋白水解酶, 破坏组织细胞, 造成炎症损伤, 甚至使黏膜炎症迁延和慢性化。

自由基是一类具有不成对电子的原子或分子, 化学性质异常活跃。机体内许多生物化学反应都会产生自由基, 但体内同时存在多种自由基清除剂可避免自由基对组织和细胞的氧化损害, 包括维生素 C、E 及谷胱甘肽、超氧化物歧化酶(SOD)等。Hp 感染后胃内自由基生成异常增多, 大量消耗自由基清除剂, 使组织、细胞抗氧化损害能力减弱^[18,19]。Beil et al^[20]报道, Hp 自身释放的自由基可使胃上皮细胞内谷胱甘肽含量明显降低。过多自由基导致胃上皮细胞脂质、蛋白质过氧化, 损害细胞结构和功能。Fosslien et al^[21]研究指出, Hp 介导的自由基生成可损害胃上皮细胞线粒体膜结构并使呼吸酶活性降低, 线粒体氧化磷酸化脱耦联。Hahm et al^[22]将胃黏膜细胞置于次黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶反应体系中, 用标记在胃黏膜细胞上的⁵¹Cr 释放检测氧自由基

的细胞毒作用. 结果表明, 胃黏膜细胞出现自由基剂量依赖性毒性损害与脂质过氧化. 在人体实验进一步证实, Hp 感染患者胃黏膜损害程度与黏膜自由基含量呈明显正相关. 抗氧化药物治疗后, 胃黏膜活检组织自由基含量下降, 同时胃黏膜损害减轻^[23].

3 自由基与胃癌

幽门螺杆菌感染是胃癌发生的因素之一, 世界卫生组织已将其列为 I 类致癌因子. 但迄今为止, 有关其确切机制尚未完全明了. 目前主要提出两种可能机制: (1) 胃上皮细胞增生与凋亡失衡; (2) 上皮细胞 DNA 损伤. 长期 Hp 感染导致的胃黏膜内自由基大量生成不仅通过细胞毒作用导致细胞损伤, 还可通过生长、死亡信号的转导参与上皮细胞的增生、凋亡以调控炎症的发展. 同时细胞 DNA 损伤也可由自由基导致. 自由基在上述两种机制中均起重要作用.

3.1 自由基对胃黏膜细胞增生、凋亡的影响 众所周知, 高浓度自由基具有强烈的细胞毒作用. 但新近研究表明, 较低浓度的自由基对细胞增生具有促进作用. 李芸 et al^[24]报道, 小剂量超氧阴离子可诱使肝卵圆细胞增生、转化. 仲崇霞 et al^[25]研究发现低浓度的过氧化氢能促进 NIH3T3 细胞增生, 使其 MTT 计数增加、细胞周期 S 期比例增高、DNA 合成率增加. Hp 感染后胃黏膜上皮增生较未感染者明显加强, 根除 Hp 后细胞增生指数及细胞核抗原下降. 其机制可能与胃黏膜内自由基的不均匀分布有关. 在 Hp 感染部位, 白细胞浸润数量多, 自由基浓度高, 造成胃上皮细胞严重损害; 而在其周边部位, 自由基生成数量少或仅是由于自由基的弥散作用, 自由基浓度较低, 刺激胃黏膜上皮增生.

Hp 感染与细胞凋亡的研究首先由 Moss 报道, 他在研究中发现 Hp 阳性的十二指肠溃疡患者胃上皮存在大量凋亡细胞, 而 Hp 阴性的非溃疡性消化不良患者, 凋亡细胞少见, 根除 Hp 后细胞凋亡指数降为正常^[26]. 随后, 大量研究证实了 Hp 感染对胃黏膜上皮细胞凋亡的诱导作用. 但有关机制目前尚无定论. Hp 感染时胃黏膜内自由基大量生成. 自由基是目前公认的促凋亡因子, 通过介导细胞线粒体通透性转换 (mitochondrial permeability transition, MPT) 释放细胞色素 c 与凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF). 此二者均可直接或间接激活半胱氨酸 - 门冬氨酸特异蛋白酶 (caspase) 和核酸酶, 导致细胞凋亡^[27-30]. Betten et al^[31]研究发现幽门螺杆菌可释放一种天蚕抗菌肽样多肽 Hp(2-20), 对单核细胞具有趋化及激活作用, 并活化其 NADPH 氧化酶产生氧自由基, 诱导胃黏膜淋巴细胞凋亡. Lim et al^[17]研究表明, Hp 感染激活 NF- κ B 并介导 iNOS 激活, 使 NO 生成增加. 如前所述, NO 是一种氮中心自由基, 他可导致胃黏膜细胞凋亡^[32,33]. 采用反义寡核苷酸技术阻断 NF- κ B 使 NO 生成减少, 可明显抑制幽门螺杆菌所致的胃上皮细胞凋亡^[34].

虽然 Hp 感染对胃肠上皮坏死、增生与凋亡均有促进作用, 但三者可能常处于不平衡状态. Hp 感染部位经久不愈导致溃疡形成可能是黏膜上皮坏死与凋亡增加占优势所致. 目前研究认为, 肿瘤的发生与细胞异常增生/凋亡有关. 处于过度增生状态的细胞更易受致突变、致癌物的损伤而产生凋亡抗性的细胞群体, 从而破坏胃黏膜上皮细胞增生和死亡的动态平衡. 同时, 细胞增生加速上皮更新, 促进胃黏膜肠化形成, 也可增加胃癌发生的危险性. 维生素 C 是强抗氧化剂, 能阻断胃内亚硝胺和肠道诱变因子的形成, 具有肯定的防癌作用^[35]. 有研究表明, Hp 阳性者胃液中维生素 C 及过氧化物歧化酶含量明显低于正常人, 表明 Hp 感染后炎症反应中释放的细胞因子和氧自由基破坏了机体的防癌与抗癌机制^[36]. 可见, Hp 感染时胃肠黏膜内自由基的堆积, 一方面导致上皮细胞凋亡与增生平衡失调, 细胞癌变概率增加; 另一方面, 自由基耗竭维生素 C 及过氧化物歧化酶, 使防癌能力减弱. 此二者是 Hp 感染导致上皮癌变的重要原因.

3.2 自由基导致 DNA 损伤 肿瘤的实质是一种基因病. 环境因素通过与体内基因相互作用并引起其结构、表达和功能异常时, 细胞出现癌变. 目前研究表明, Hp 感染是胃癌发生的重要原因, 胃上皮细胞 DNA 氧化损伤增加是 Hp 感染导致胃癌发生的主要机制之一. Hp 感染时胃黏膜内自由基大量生成, 对上皮细胞 DNA 造成严重损害, 主要表现为使核膜溶解、核酸解链、碱基突变和氢键破坏^[37,38]. Obst et al^[39]研究表明, 将胃黏膜细胞与 Hp 提取液共孵育, 可诱导胃黏膜上皮细胞自由基大量生成, 细胞谷胱甘肽减少, DNA 断裂及 DNA 合成加强. 而自由基清除剂 MnTBAP (一种可通透细胞的 SOD 类似物)、依布硒啉及大剂量的过氧化氢酶可完全阻断 Hp 提取液对 DNA 合成的加强作用, 并明显减轻细胞 DNA 损害. Smoot et al^[40]研究进一步表明, Hp 所致氧自由基可使上皮细胞 8-羟基脱氧鸟嘌呤 (8-OH-dG) 含量增加, 8-OH-dG 是 DNA 氧化损伤的标志物. 而谷胱甘肽过氧化物酶及 SOD 可降低上皮细胞对自由基的敏感性, 减少 8-OH-dG 含量, 提示 Hp 可能通过改变上皮细胞谷胱甘肽过氧化物酶及 SOD 的活性, 从而增加 DNA 损伤和上皮癌变. Hp 感染诱导生成的活性氧及氮自由基还可造成 DNA 突变及细胞分化不良, 在胃上皮癌前期病变中起重要作用^[41-44]. Kuniyasu et al^[45]研究报道, Hp 诱导生成的氧自由基和 NO 可能通过增加端粒末端转移酶活性, 使端粒复位、上皮化生、p53 突变、DNA 甲基化增加及复制错误, 并最终使上皮细胞癌变. NO 增多还可使胃黏膜内产生亚硝基化合物和硝酸盐等物质增多, 他们均可致 DNA 损伤和胃癌发生^[46-50].

4 Hp 抗氧化杀伤的机制

Hp 感染主要导致以中性粒细胞和巨噬细胞浸润为特征的炎症反应. 激活的炎症细胞通过呼吸爆发产生大量氧

自由基, 企图杀灭侵入的 Hp^[51]. NO 及 NO 与自由基反应后生成的氮过氧化阴离子也能不可逆地抑制 Hp 呼吸. 但 Hp 却能在这一高浓度自由基环境中生存并造成胃黏膜损害, 提示 Hp 本身具有强大的抗氧化损害能力. 研究表明, Hp 含超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(katA)等抗氧化酶系, 可有效解除自由基的细胞毒作用^[52-54].

生理条件下, Hp 即可合成过氧化氢酶, 且其活性明显高于空肠弯曲菌等相关种类细菌. 显著的过氧化氢酶活性是 Hp 的明显特征之一^[55-57]. katA 由含铁原子和卟啉基团的四个相同亚单位组成, 每一亚单位含 505 个氨基酸, 分子量 50-60 kD. 绝大多数细菌的过氧化氢酶位于细胞质, 以保护其 DNA 免受过氧化氢的损伤, 而 Hp 的过氧化氢酶除分布于胞质、胞周质外, 还通过某种未明的机制位于细菌表面, 表面定位使过氧化氢酶在 Hp 抵御吞噬细胞攻击中起十分重要的作用^[58-60]. Ramarao et al^[51,61]将野生型 Hp 和无 katA 活性的 Hp 突变株 P20 分别与中性粒细胞共孵育, 15 min 后突变株存活率急剧下降, 而野生型无明显改变. Hazell et al^[55]研究表明, Hp 在含血清培养基中生长时 katA 活性可达很高的水平. 同时 katA 在广泛的 pH 范围内均具有活性^[59,62]. 这些特点可能使其更利于在炎症渗出及胃的酸性环境中发挥作用^[51,63]. katA 催化过氧化氢生成分子氧和水, 使过氧化氢不能与某些金属离子反应生成羟自由基, 从而解除氧自由基对 Hp 的杀伤, 使 Hp 能在富含超氧离子的环境中生存, 这是 Hp 逃避中性粒细胞和巨噬细胞氧化杀伤的重要机制之一^[64,65].

超氧化物歧化酶普遍存在目前发现的幽门螺杆菌菌株, 主要分布于细菌表面^[66,67]. Nagata et al^[68]研究发现 Hp 自身 SOD 在其抵抗 NO 杀伤中起重要作用. Seyler et al^[69]采用基因突变技术消除 Hp SOD 活性, 发现野生型 Hp 可于 120 ml/L O₂ 浓度环境正常生长, 而突变型 Hp 在 50-60 ml/L 的 O₂ 条件即可出现活性降低, 生长受抑, 且对 H₂O₂ 敏感性升高, DNA 自发突变增加. 研究还发现, 23 只喂以突变型 Hp 的小鼠仅一只 Hp 阳性, 而 17 只喂以野生型 Hp 的小鼠中有 15 只获得感染, 提示 SOD 与 Hp 在胃黏膜的黏附与定植也密切相关. 该研究小组认为, SOD 也是 Hp 的毒力因子, 对于 Hp 在胃黏膜定植及氧化应激环境生存与生长至关重要. SOD 可催化超氧阴离子自由基(O₂⁻)相互作用生成过氧化氢与分子氧, 过氧化氢再经 katA 催化生成水和分子氧, 从而彻底清除自由基.

5 幽门螺杆菌相关胃病的抗氧化治疗前景

对于幽门螺杆菌相关胃病的治疗, 根除幽门螺杆菌已成为目前的首选方法. 如前所述, 自由基损伤在胃黏膜损害及胃癌发生中起重要作用. 自由基可致细胞脂质过氧化, 破坏线粒体和溶酶体, 使细胞丧失修复能力. 应用抗氧化药物清除黏膜自由基, 有利于减轻炎症反应, 恢复上皮细胞修复能力, 从而促进溃疡愈合; 另一

方面, 自由基清除可减少细胞 DNA 损伤和上皮癌变, 预防胃癌的发生. 抗氧化剂应用有望成为幽门螺杆菌相关胃病的重要辅助治疗手段.

维生素 C 是目前常用的抗氧化药物. 他可改变某些化学致癌剂的性质, 抑制内源性亚硝酸盐合成, 有利于胃癌的预防. 梁后杰 et al^[70]研究表明, 维生素 C 治疗可明显减轻 Hp 感染大鼠肠黏膜氧化损伤、上皮化生和胃黏膜癌前期变. 但 Everett et al^[71]应用维生素 C、E 治疗 Hp 阳性胃炎患者却未能获得理想的效果. 其原因可能与胃液 pH 有关. 一些胃炎或溃疡患者胃酸分泌不足, 不利于维生素 C 抗氧化作用的发挥. 虽然抗氧化剂治疗 Hp 相关胃病目前多数集中在动物模型研究, 但却开辟了 Hp 相关胃病治疗的新思路. 更重要的是, 许多中草药成分(如绿茶、银杏提取物等)具有抗氧化活性, 他们可能在 Hp 相关胃病治疗中具有较好的应用前景.

6 参考文献

- 1 McGee DJ, Mobley HL. Mechanisms of *Helicobacter pylori* infection: bacterial factors. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 241:155-180
- 2 Dundon WG, de-Bernard M, Montecucco C. Virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol* 2001;290:647-658
- 3 Lundstrom AM, Blom K, Sundaeus V, Bolin I. HpaA shows variable surface localization but the gene expression is similar in different *Helicobacter pylori* strains. *Microb Pathog* 2001;31: 243-253
- 4 Domingo D, Alarcon T, Sanz JC, Villar H, Hernandez JM, Sanchez J, Lopez-Brea M. The *Helicobacter pylori* adhesion gene: relation with the origin of the isolates and associated disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:342-346
- 5 Yoshikawa T, Naito Y. The role of neutrophils and inflammation in gastric mucosal injury. *Free Radic Res* 2000;33:785-794
- 6 Satin B, Del Giudice G, Della Bianca V, Dusi S, Laudanna C, Tonello F, Kelleher D, Rappuoli R, Montecucco C, Rossi F. The neutrophil-activating protein (Hp-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. *J Exp Med* 2000;191:1467-1476
- 7 Naito Y, Yoshikawa T. Molecular and cellular mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2002;33:323-336
- 8 Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997; 112:92-99
- 9 Bhattacharyya A, Pathak S, Datta S, Chattopadhyay S, Basu J, Kundu M. Mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB regulate *Helicobacter pylori*-mediated interleukin-8 release from macrophages. *Biochem J* 2002;368: 121-129
- 10 Shiotani A, Yamaoka Y, El-Zimaity HM, Saeed MA, Qureshi WA, Graham DY. NSAID gastric ulceration: predictive value of gastric pH, mucosal density of polymorphonuclear leukocytes, or levels of IL-8 or nitrite. *Dig Dis Sci* 2002;47:38-43
- 11 Jung HK, Lee KE, Chu SH, Yi SY. Reactive oxygen species activity, mucosal lipoperoxidation and glutathione in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1336-1340
- 12 Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C. Reactive oxygen metabolites and upper gastrointestinal diseases. *Hepatogastroenterology* 2001;48:743-751
- 13 Yahiro K, Niidome T, Hatakeyama T, Aoyagi H, Kurazono H,

- Padilla PI, Wada A, Hirayama T. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin binds to the 140-kDa protein in human gastric cancer cell lines, AZ-521 and AGS. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;238:629-632
- 14 Santra A, Chowdhury A, Chaudhuri S, Das Gupta J, Banerjee PK, Mazumder DN. Oxidative stress in gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Indian J Gastroenterol* 2000;19:21-23
 - 15 Kodama K, Sumii K, Kawano M, Kido T, Nojima K, Sumii M, Haruma K, Yoshihara M, Chayama K. *Helicobacter pylori* infection increases serum nitrate and nitrite more prominently than serum pepsinogens. *Helicobacter* 2002;7:9-13
 - 16 Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS, Kim CY. Up-regulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide in *Helicobacter pylori*-infected human gastric epithelial cells: possible role of interferon-gamma in polarized nitric oxide secretion. *Helicobacter* 2002;7:116-128
 - 17 Lim JW, Kim H, Kim KH. NF-kappaB, inducible nitric oxide synthase and apoptosis by *Helicobacter pylori* infection. *Free Radic Biol Med* 2001;31:355-366
 - 18 Chuang CH, Sheu BS, Huang AH, Yang HB, Wu JJ. Vitamin C and E supplements to lansoprazole-amoxicillin-metronidazole triple therapy may reduce the eradication rate of metronidazole-susceptible *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002; 7:310-316
 - 19 Akyon Y. Effect of antioxidants on the immune response of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:438-441
 - 20 Beil W, Obst B, Sewing KF, Wagner S. *Helicobacter pylori* reduces intracellular glutathione in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2000;45:1769-1773
 - 21 Fosslien E. Mitochondrial medicine-molecular pathology of defective oxidative phosphorylation. *Ann Clin Lab Sci* 2001; 31: 25-67
 - 22 Hahm KB, Park IS, Kim YS, Kim JH, Cho SW, Lee SI, Youn JK. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. *Free Radic Biol Med* 1997;22:711-716
 - 23 Pignatelli B, Bancel B, Plummer M, Toyokuni S, Patricot LM, Ohshima H. *Helicobacter pylori* eradication attenuates oxidative stress in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1758-1766
 - 24 李芸, 廖钢陵, 邓建籽, 吴元德. 超氧阴离子自由基促肝卵圆细胞株 WB-F344 增生、转化作用的研究. *中国医学科学院学报* 2000; 22:106-110
 - 25 仲崇霞, 葛淑君, 程时, 陶家平. 锌²⁺-金属硫蛋白对过氧化氢引起的 NIH3T3 细胞增生的抑制作用. *基础医学与临床* 2000;20:57-59
 - 26 Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;38: 498-501
 - 27 Carmody RJ, Cotter TG. Signalling apoptosis: a radical approach. *Redox Rep* 2001;6:77-90
 - 28 Chauhan D, Pandey P, Ogata A, Teoh G, Krett N, Halgren R, Rosen S, Kufe D, Kharbanda S, Anderson K. Cytochrome c-dependent and -independent induction of apoptosis in multiple myeloma cells. *J Biol Chem* 1997;272:29995-29997
 - 29 Habibovic S, Hrgovic Z, Bukvic I, Hrgovic I. Molecular mechanisms in apoptosis. *Med Arh* 2000;54:33-40
 - 30 Cande C, Cecconi F, Dessen P, Kroemer G. Apoptosis-inducing factor (AIF): key to the conserved caspase-independent pathways of cell death? *J Cell Sci* 2002;115:4727-4734
 - 31 Betten A, Bylund J, Cristophe T, Boulay F, Romero A, Hellstrand K, Dahlgren C. A proinflammatory peptide from *Helicobacter pylori* activates monocytes to induce lymphocyte dysfunction and apoptosis. *J Clin Invest* 2001;108:1221-1228
 - 32 Neu B, Randlkofer P, Neuhofer M, Volland P, Mayerhofer A, Gerhard M, Schepp W, Prinz C. *Helicobacter pylori* induces apoptosis of rat gastric parietal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G309-G318
 - 33 Holian O, Wahid S, Atten MJ, Attar BM. Inhibition of gastric cancer cell proliferation by resveratrol: role of nitric oxide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G809-G816
 - 34 Mahr S, Neumayer N, Gerhard M, Classen M, Prinz C. IL-1beta-induced apoptosis in rat gastric enterochromaffin-like cells is mediated by iNOS, NF-kappaB, and Bax protein. *Gastroenterology* 2000;118:515-524
 - 35 Liu SL, Shi DY, Pan XH, Shen ZH. Inhibition of proliferation and expression of N-ras in hepatoma cells by antioxidation treatment. *Shengwu Huaxue Yu Shengwu Wuli Xuebao* 2001;33: 463-466
 - 36 张志广, 闻淑军, 卢向东, 王洪礼. 幽门螺杆菌感染患者胃液及血浆中维生素 C 含量的变化. *天津医药* 2002;30:26-27
 - 37 华杰松. 幽门螺杆菌: 细胞增生和细胞凋亡在胃癌发生中的作用. *世界华人消化杂志* 1999;7:647-648
 - 38 姚永莉, 张万岱. 幽门螺杆菌与胃癌的关系. *世界华人消化杂志* 2001; 9:1045-1049
 - 39 Obst B, Wagner S, Sewing KF, Beil W. *Helicobacter pylori* causes DNA damage in gastric epithelial cells. *Carcinogenesis* 2000; 21:1111-1115
 - 40 Smoot DT, Elliott TB, Verspaget HW, Jones D, Allen CR, Vernon KG, Bremner T, Kidd LC, Kim KS, Groupman JD, Ashktorab H. Influence of *Helicobacter pylori* on reactive oxygen-induced gastric epithelial cell injury. *Carcinogenesis* 2000;21:2091-2095
 - 41 Abe T, Shimoyama T, Fukuda S, Nakaji S, Sugawara K, Saito Y. Effects of *Helicobacter pylori* in the stomach on neutrophil chemiluminescence in patients with gastric cancer. *Luminescence* 2000;15:267-271
 - 42 Bagchi D, McGinn TR, Ye X, Bagchi M, Krohn RL, Chatterjee A, Stohs SJ. *Helicobacter pylori*-induced oxidative stress and DNA damage in a primary culture of human gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci* 2002;47:1405-1412
 - 43 Nakamura A, Park A, Nagata K, Sato EF, Kashiba M, Tamura T, Inoue M. Oxidative cellular damage associated with transformation of *Helicobacter pylori* from a bacillary to a coccoid form. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1611-1618
 - 44 Farinati F, Cardin R, Degan P, Rugge M, Mario FD, Bonvicini P, Naccarato R. Oxidative DNA damage accumulation in gastric carcinogenesis. *Gut* 1998;42:351-356
 - 45 Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Tahara E. *Helicobacter pylori* infection and carcinogenesis of the stomach. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:69-74
 - 46 Pignatelli B, Bancel B, Esteve J. Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and *Helicobacter pylori* infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Eur J Cancer Prev* 1998;7:439-447
 - 47 Hahm KB, Lee KJ, Kim JH, Cho SW, Chung MH. *Helicobacter pylori* infection, oxidative DNA damage, gastric carcinogenesis, and reversibility by rebamipide. *Dig Dis Sci* 1998;43:72S-77S
 - 48 Tari A, Kodama K, Kurihara K, Fujihara M, Sumii K, Kajiyama G. Does serum nitrite concentration reflect gastric carcinogenesis in Japanese *Helicobacter pylori*-infected patients? *Dig Dis Sci* 2002;47:100-106
 - 49 Son HJ, Rhee JC, Park DI, Kim YH, Rhee PL, Koh KC, Paik SW, Choi KW, Kim JJ. Inducible nitric oxide synthase expression in gastroduodenal diseases infected with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2001;6:37-43
 - 50 Goto T, Haruma K, Kitadai Y, Ito M, Yoshihara M, Sumii K, Hayakawa N, Kajiyama G. Enhanced expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in gastric mucosa of gastric cancer patients. *Clin Cancer Res* 1999;5:1411-1415
 - 51 Ramarao N, Gray Owen SD, Meyer TF. *Helicobacter pylori* induces but survives the extracellular release of oxygen radicals from professional phagocytes using its catalase activity. *Mol Microbiol* 2000;38:103-113
 - 52 Mori M, Suzuki H, Suzuki M, Kai A, Miura S, Ishii H. Catalase and superoxide dismutase secreted from *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997;2:100-105
 - 53 Lamarque D, Moran AP, Szepes Z, Delchier JC, Whittle BJ. Cytotoxicity associated with induction of nitric oxide synthase in rat duodenal epithelial cells in vivo by lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori*: inhibition by superoxide dismutase. *Br J Pharmacol* 2000;130:1531-1538

- 54 Bereswill S, Neuner O, Strobel S, Kist M. Identification and molecular analysis of superoxide dismutase isoforms in *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol Lett* 2000;183:241-245
- 55 Hazell SL, Evans DJ Jr, Graham DY. *Helicobacter pylori* catalase. *J Gen Microbiol* 1991;137:57-61
- 56 Harris AG, Hinds FE, Beckhouse AG, Kolesnikow T, Hazell SL. Resistance to hydrogen peroxide in *Helicobacter pylori*: role of catalase (KatA) and Fur, and functional analysis of a novel gene product designated 'KatA-associated protein', KapA (HP0874). *Microbiology* 2002;148:3813-3825
- 57 Suzuki N, Wakasugi M, Nakaya S, Kokubo N, Sato M, Kajiyama H, Takahashi R, Hirata H, Ezure Y, Fukuda Y, Shimoyama T. Catalase, a specific antigen in the feces of human subjects infected with *Helicobacter pylori*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:784-788
- 58 Phadnis SH, Parlow MH, Levy M, Ilver D, Caulkins CM, Connors JB, Dunn BE. Surface localization of *Helicobacter pylori* urease and a heat shock protein homolog requires bacterial autolysis. *Infect Immun* 1996;64:905-912
- 59 Odenbreit S, Wieland B, Haas R. Cloning and genetic characterization of *Helicobacter pylori* catalase and construction of a catalase-deficient mutant strain. *J Bacteriol* 1996;178:6960-6967
- 60 Radcliff FJ, Hazell SL, Kolesnikow T, Doidge C, Lee A. Catalase, a novel antigen for *Helicobacter pylori* vaccination. *Infect Immun* 1997;65:4668-4674
- 61 Ramarao N, Meyer TF. *Helicobacter pylori* resists phagocytosis by macrophages: quantitative assessment by confocal microscopy and fluorescence-activated cell sorting. *Infect Immun* 2001;69:2604-2611
- 62 Nilius M, Malfetherneier P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(Suppl 1):65-71
- 63 Stark RM, Greenman J, Millar MR. Physiology and biochemistry of *Helicobacter pylori*. *Br J Biomed Sci* 1995;52:282-290
- 64 Allen LA. The role of the neutrophil and phagocytosis in infection caused by *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:273-277
- 65 Bauerfeind P, Garner R, Dunn BE, Mobley HL. Synthesis and activity of *Helicobacter pylori* urease and catalase at low pH. *Gut* 1997;40:25-30
- 66 Klinowski E, Broide E, Varsano R, Eshchar J, Scapa E. Superoxide dismutase activity in duodenal ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1151-1155
- 67 Spiegelhalder C, Gerstenecker B, Kersten A, Schiltz E, Kist M. Purification of *Helicobacter pylori* superoxide dismutase and cloning and sequencing of the gene. *Infect Immun* 1993;61:5315-5325
- 68 Nagata K, Yu H, Nishikawa M, Kashiba M, Nakamura A, Sato EF, Tamura T, Inoue M. *Helicobacter pylori* generates superoxide radicals and modulates nitric oxide metabolism. *J Biol Chem* 1998;273:14071-14073
- 69 Seyler RW Jr, Olson JW, Maier RJ. Superoxide dismutase-deficient mutants of *Helicobacter pylori* are hypersensitive to oxidative stress and defective in host colonization. *Infect Immun* 2001;69:4034-4040
- 70 梁后杰, 刘为纹, 房殿春, 门荣甫, 王俊茹, 周子成. 幽门螺杆菌提取液诱发大鼠胃癌前病变及维生素 C 的拮抗作用. *解放军医学杂志* 1996;21:456-457
- 71 Everett SM, Drake IM, White KL, Mapstone NP, Chalmers DM, Schorah CJ, Axon AT. Antioxidant vitamin supplements do not reduce reactive oxygen species activity in *Helicobacter pylori* gastritis in the short term. *Br J Nutr* 2002;87:3-11



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

